



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑩ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 20 899 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:
C 07 D 493/04
C 07 D 498/04
C 07 D 417/06
C 07 D 413/06
A 61 K 31/33

⑪ Aktenzeichen: 100 20 899.1
⑫ Anmeldetag: 20. 4. 2000
⑬ Offenlegungstag: 25. 10. 2001

DE 100 20 899 A 1

⑪ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑫ Erfinder:
Schwede, Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Klar,
Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Skuballa, Werner, Dr.,
13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

④ 9-Oxa-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

⑤ Die vorliegende Erfindung beschreibt neue Epothilon-Derivate, die durch ein Sauerstoffatom in der Position 9 des Epothilon-Grundgerüsts gekennzeichnet sind. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

DE 100 20 899 A 1

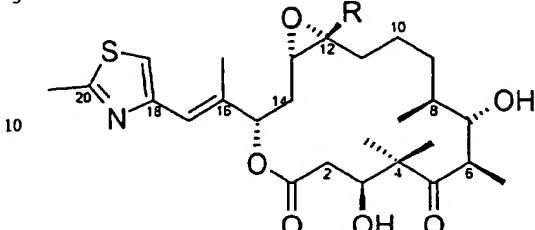
BEST AVAILABLE COPY

DE 100 20 899 A 1

Beschreibung

[0001] Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A ($R = \text{Wasserstoff}$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$)

5



15

Epothilon A ($R = \text{H}$), Epothilon B ($R = \text{CH}_3$)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormilien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

[0002] Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642–9647 beschrieben sind, erfolgen.

[0003] Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544 beschrieben.

[0004] Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13: Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

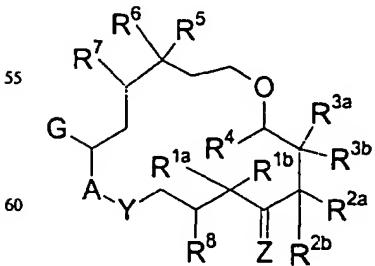
[0005] Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

[0006] Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

[0007] Epothilon-Derivate, z. T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97119086, WO 98/38192, WO 99/22461 und WO 99/58534 beschrieben.

[0008] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

[0009] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



65

I,

worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁–C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇–C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine –

DE 100 20 899 A 1

$(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , oder eine $-(CH_2)-O-(CH_2)$ -Gruppe,
 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_r-C \equiv C-(CH_2)_p-R^9$, -
 $(CH_2)_r-C=C-(CH_2)_p-R^9$,
 r gleich 0 bis 4 ,
 p gleich 0 bis 3 ,
 R^9 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, C_1-C_{10} -Acyl, oder, falls $p > 0$ ist, auch eine Gruppe OR^{10} ,
 R^{10} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^{10} ,
 R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl,
 R^{3b} OH, OPG³
 R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl
 R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, Halogen, Cyano, $(CH_2)_s-T$, wobei s für $1, 2, 3$ oder 4 ,
 T für OR^{11} oder Hal,
 R^{11} für Wasserstoff oder PG^{11} stehen,
 R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
 G eine Gruppe

5

10

15

20



ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R^{12} Wasserstoff, Halogen, CN , C_1-C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{13} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann, H/OR^{14} oder eine Gruppierung $CR^{15}R^{16}$,
wobei

25

R^{13} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,

R^{14} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{14} ,

R^{15}, R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest stehen,

$A-Y$ eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{17}C(=O)$, $NR^{17}SO_2$,

30

R^{17} Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{18} ,

wobei

R^{18} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{18} ist,

35

R^8 OH oder OPG⁸

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom bedeutet

ausgenommen derjenigen Verbindungen, in denen R^{2a} Wasserstoff ist und R^{2b} Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

R^5 Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

40

$A-Y$ eine Gruppierung $O-C(=O)$, $O-CH_2$ oder $NR^{17}C(=O)$ und gleichzeitig

G einen bi- oder tricyclischen Arylrest oder eine Gruppierung $X=(CR^{12})$ - bedeuten, wobei alle anderen Reste die angegebenen Bedeutungen haben können.

[0010] Durch den Disclaimer werden die in der WO 99/02514 beanspruchten Verbindungen ausgeschlossen..

[0011] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfahrungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-penta-
methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentame-
thyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-
tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
methyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

55

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-
yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

60

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-penta-
methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentame-
thyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

65

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-
tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
methyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-
yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-
(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-

5,9-dion

DE 100 20 899 A 1

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 40 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 45 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 60 8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 65 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

DE 100 20 899 A 1

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	10
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	25
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	30
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	45
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	55
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	60
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	65
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	

DE 100 20 899 A 1

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethy(-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16 R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)cthenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
40 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
45 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)cthenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
60 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-dccan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
65 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
70 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

DE 100 20 899 A 1

DE 100 20 899 A 1

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-
 5 10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-
 10 oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
 15 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-
 25 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tet-
 30 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-
 35 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
 8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-
 40 10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
 8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tet-
 45 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-
 50 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
 8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-
 55 10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
 8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-
 60 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-
 65 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(
 1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-

DE 100 20 899 A 1

oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetra-	5	methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-		thyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,5S, 9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-		tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-	10	thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-		5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-	15	8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-		oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-	20	8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-		tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-		8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-	25	5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-		methy-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-	30	1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-	35	10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-	40	tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetra-		methy-4-aza-13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-	45	tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-	50	10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-	55	ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-		methy-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-	60	tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetra-		methy-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-	65	5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-		10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-		8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-		ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

DE 100 20 899 A 1

ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 30 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 35 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 40 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 45 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 50 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 55 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 60 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 65 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-

DE 100 20 899 A 1

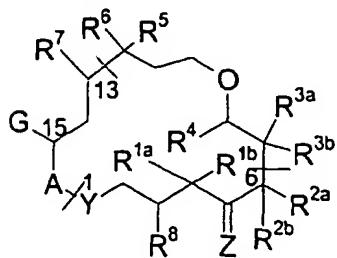
dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethyl-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethyl-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	5	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20	
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	30	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	35	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	40	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	45	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	55	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	65	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-		

DE 100 20 899 A 1

5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 5 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-1 (3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-1 (3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 15 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-
 oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-
 oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 25 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)cithcnyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
 35 tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 40 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
 tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 45 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethyln-1-
 aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 50 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-
 aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 55 methylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
 60 tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
 65 tetraarnethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
 70 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

DE 100 20 899 A 1

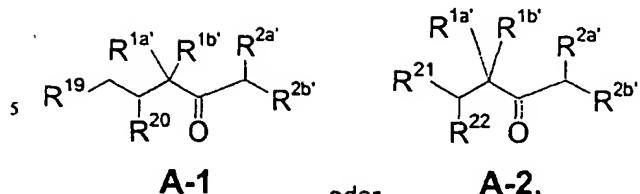
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-
 trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-
 trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-
 aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-
 aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-
 aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-
 13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 [0012] Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate, in denen R⁵ nicht Halogen oder Cyano ist, basiert auf der Ver-
 knüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



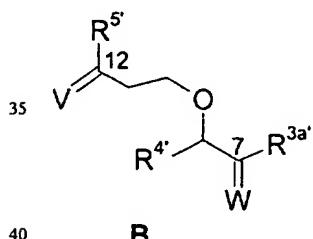
I'

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2

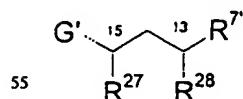
DE 100 20 899 A 1



10 worin
 R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R¹⁹ CH₂OR^{19a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{19b}, COHal,
 R²⁰ Wasserstoff, OR^{20a}, Hal, OSO₂R^{20b},
 R^{19a}, R^{20a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe oder gemeinsam eine
 15 CR^{23a}R^{23b}-Gruppe,
 R^{19b}, R^{20b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{23a}, R^{23b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -
 (CH₂)_q-Gruppe,
 o 2 bis 4,
 20 q 3 bis 6,
 R²¹ Wasserstoff,
 R²² Hydroxyl, oder
 R²¹, R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom, oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt
 sein kann,
 25 R²¹, R²² jeweils eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe,
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
 freie Hydroxylgruppen in R¹⁹, R²⁰ und R²² vereinbart oder verestert, freie Carbonylgruppen in A-1 bzw A-2 ketalisiert, in
 einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A-1 bzw A-2 in deren Salze mit Basen überführt
 sein können.
 30 [0013] B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



40 worin
 R^{3a'}, R^{4'} und R^{5'} die bereits für R^{3a}, R⁴ und R⁵ (außer R⁵ = Hal, CN) genannten Bedeutungen haben, und
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann oder H/OR²⁴,
 45 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²⁵, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann oder H/OR²⁶,
 R²⁴, R²⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG²⁴,
 R²³, R²⁵ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
 50 bedeuten.
 C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



60 worin
 G' eine Gruppe

65 R¹²

65 ein bi-oder tricyclischer Arylrest,
 R¹² die bereits in der allgemeinen Formel I für R¹² genannte Bedeutung hat und

DE 100 20 899 A 1

R⁷ ein Wasserstoffatom,

R²⁷ Halogen, N₃, NH²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG²⁷, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG²⁷, eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,

R²⁸ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG²⁸, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(Q)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁴ oder eine Gruppierung CR¹⁵R¹⁶,

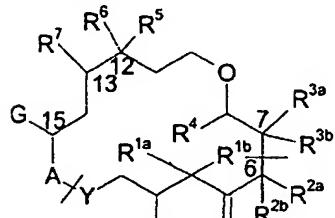
wobei

R¹³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R¹⁴ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁴,

R¹⁵, R¹⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest stehen, bedeuten.

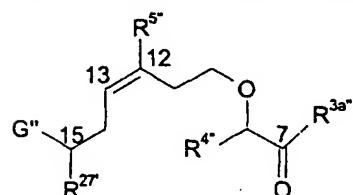
[0014] Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate, in denen R⁵ gleich Halogen oder Cyano ist, basiert auf der Verknüpfung zweier Teilfragmente A und D. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I" angedeutet.



I"

[0015] A entspricht hierbei dem bereits beschriebenen C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2.

[0016] D steht für ein C₇-C₁₅-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



D

worin

R⁵ für Halogen oder Cyano steht und R^{3a}, R⁴, R²⁷ und G" die berücksichtigt für R^{3a}, R⁴, R²⁷ und G genannten Bedeutungen haben.

[0017] Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R²³, R²⁵ sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R²³, R^{23a}, R^{23b}, R²⁵ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

[0018] Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0019] Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzoimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalinyl, Tetrahydroisoquinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0020] Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thiencyl-ethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H,

DE 100 20 899 A 1

$\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyloxy-Gruppen}$.

[0021] Die in R^{21} , R^{22} und X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

[0022] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

[0023] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

[0024] Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl-, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

[0025] Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

[026] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

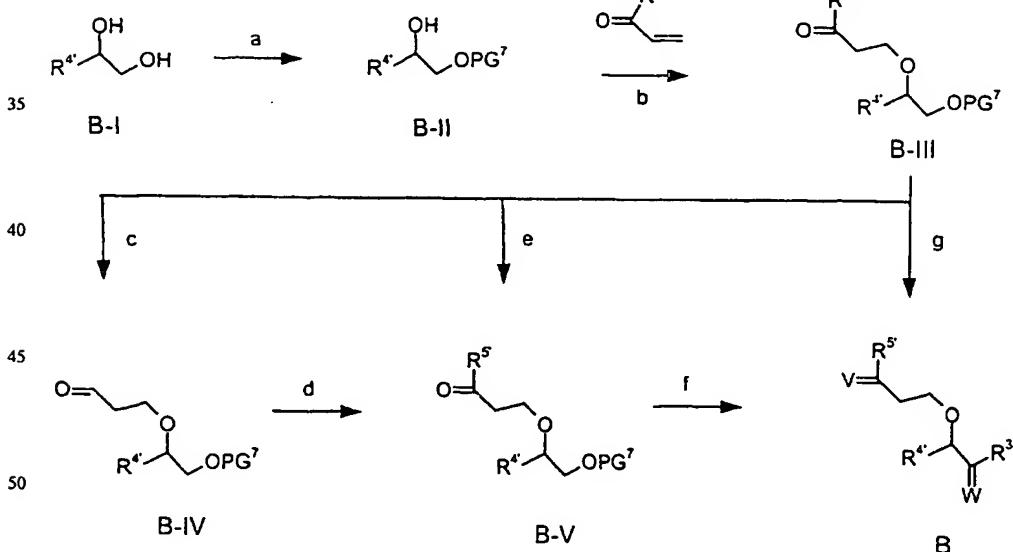
[0027] Die für R^{21} , R^{22} , V, W und X mögliche C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Darstellung der Teilfragmente A

[0028] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-1 und A-2 lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, DE 19 92 10 861.1 und WO 99/07692 herstellen.

Darstellung der Teilfragmente B

Schema 1



[0029] Die Darstellung von Fragmenten des Typs B, in denen R³⁴, R⁴, R⁵, V und W alle bereits genannten Bedeutungen haben können, ist in Schema 1 gezeigt. Die Synthese kann sowohl ausgehend von enantiomerenreinen Verbindungen B-I als auch racemisch durchgeführt werden.

Schritt a (B-I \Rightarrow B-II)

60 [0030] Verbindungen des Typs B-I sind z. T. käuflich. In diesen Fällen wird nach dem Fachmann bekannten Verfahren die primäre Alkoholfunktion selektiv geschützt. Prinzipiell kommen alle z. B. für PG⁵ genannten Schutzgruppen in Frage. Besonders bevorzugt ist z. B. die Tetrahydropyranylschutzgruppe. Für nicht käufliche Verbindungen des Typs B-I wird der Rest R⁴ nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, z. B. durch nukleophile Substitution an entsprechenden Aldehyde hergestellt.

Schritt b (B-II \Rightarrow B-III)

[0031] Durch 1,4-Addition von Verbindungen des Typs B-II an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden Ver-

DE 100 20 899 A 1

bindungen des Typs B-III erhalten. R^{5a} kann hierbei alle bereits für R⁵ genannten Bedeutungen haben und zusätzlich gleich O-Alkyl sein.

Schritt c (B-III \Rightarrow B-IV)

[0032] Für Verbindungen des Typs B-III, in denen R^{5a} die Bedeutung O-Alkyl hat, kann zum Aldehyd B-IV reduziert werden. Die Überführung in den Aldehyd erfolgt entweder direkt z. B. durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefen Temperaturen (unter -40°C) oder aber zweistufig durch Reduktion zum Alkohol und anschließende Oxidation. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Anwendung. Für die Reduktion werden z. B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Die Oxidation kann z. B. nach den zur Darstellung von A-III beschriebenen Verfahren erfolgen.

5

10

Schritt d (B-IV \Rightarrow B-V)

[0033] Durch nucleophile Addition von metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-R⁵, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R⁵ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

15

20

Schritt e (B-III \Rightarrow B-V)

[0034] Für Verbindungen, in denen R^{5a} für O-Alkyl steht, kann man auch direkt durch nucleophile Addition zu Verbindungen des Typs B-V gelangen. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Methoden zum Einsatz, wie z. B. die Verwendung von Dialkylkupferlithium-Verbindungen.

25

Schritt f (B-V \Rightarrow B)

[0035] Die Überführung von B-V in Teilstücke der allgemeinen Formel B erfolgt analog zu den in WO 99/07692 beschriebenen Verfahren.

30

Schritt g (B-III \Rightarrow B)

[0036] Für Verbindungen, in denen R^{5a} nicht O-Alkyl bedeutet, kann Verbindung B-III ebenfalls analog WO 99/07692 in Teilstücke des Typs B überführt werden.

35

Darstellung der Teilstücke C

[0037] Die Teilstücke (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 herstellen.

40

[0038] Darstellung der Teilstücke ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfundungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Syntheseprinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R¹² ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1 und PCT/EP00/01333.

45

Darstellung der Teilstücke D

[0039] Die Synthese der Teilstücke D ist im folgenden Schema 2 ausgehend von den Aldehyden der allgemeinen Formel D-I beschrieben.

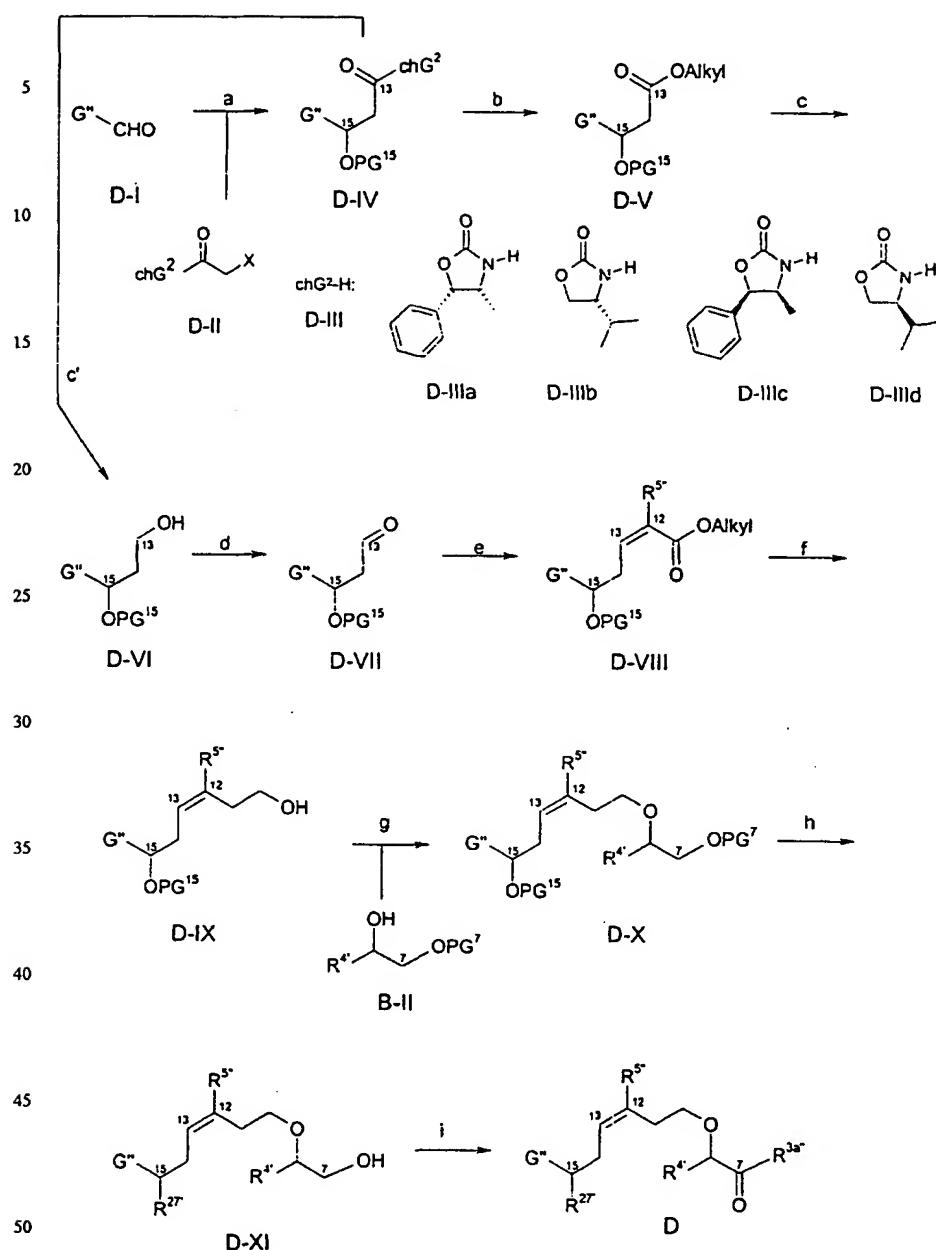
55

60

65

DE 100 20 899 A 1

Schema 2



Schritt a (D-I \Rightarrow D-IV)

55 [0040] Die Verbindung D-I wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel D-II, worin X ein Wasserstoff und chG² eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Art Reformatsky-Reaktion bei der die Verbindung der allgemeinen Formel D-II mit X = Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, mit CrCl₂ in ein metallorganisches Reagenz überführt wird, welches dann mit dem Aldehyd D-I zu D-IV reagiert. Als chirale Hilfsgruppe chG²-H (D-III) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln D-IIIa bis D-IIIc. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel D-IV festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln D-IV bis D-XV bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-D-IV bis ent-D-XV enantiomerenrein erhalten. Wird als chG²-H (D-III) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-D-IV bis rac-D-XV.

DE 100 20 899 A 1

[0041] Anschließend wird die freie Hydroxylgruppe in B-IV nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppen PG15 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG5 (A-I → A-II) genannt wurden, in Frage.

5

[0042] Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0043] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl- und tert.-Butyldimethylsilyl Rest.

Schritt b (D-IV → D-V)

10

[0044] Repräsentiert die Gruppe chG² eine der unter Schritt a erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von D-IV in einen Alkylester der allgemeinen Formel D-V wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

15

Schritt c (D-V → D-VI)

20

[0045] Der Ester in D-V wird zum Alkohol D-VI reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

25

Schritt c' (D-IV → D-VI)

25

[0046] Alternativ zu den Schritten b) und c) kann die Carbonylgruppe in D-IV nach den unter Schritt c) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel D-VI reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente chG²-H wiedergewonnen werden.

Schritt d (D-VI → D-VII)

30

[0047] Die Oxidation des primären Alkohols in D-VI zum Aldehyd der allgemeinen Formel D-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridinium-dichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO₃-Pyridin-Komplex oder Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern, SO₃-Pyridin-Komplex sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

35

Schritt e (D-VII → D-VIII)

40

[0048] Die ungesättigten Ester der allgemeinen Formel D-VIII werden durch die dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, oder auch die Peterson-Olefinition. Bevorzugt ist die Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphonaten des Typs AlkyLOOC-CHR⁵-P(O)(OAlkyl)₂, wobei Alkyl und Alkyl' gleich oder verschieden sein können und vorzugsweise Methyl, Ethyl, i-Propyl oder Trifluorethyl bedeuten und R5' die bereits genannte Bedeutung hat, mit Basen wie z. B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, n-Butyllithium, Kalium-tcrt.-butanolat, Natriummethanolat, Lithiumhexanethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan und gegebenenfalls mit Zusätzen von beispielsweise Kronenthern, DMPU oder HMPA, in Lösungsmittel wie Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Diethylether, bevorzugt ist die Kombination von Kaliumcarbonat in Methanol, Natriumhydrid in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und Kaliumhexamethyldisilazan mit 18-Krone-6 in Tetrahydrofuran.

50

[0049] Die erhaltenen E/Z-Diastereomeren können beispielsweise auf dieser oder der nächsten Stufe getrennt werden und können einzeln für sich in die entsprechenden E- bzw. Z-Olefinprodukte überführt werden. In dem Formelschema ist der übersichtlichkeithalber nur die E-Form dargestellt. Alle folgende Schritte gelten jedoch auch für das entsprechende Z-Isomer.

55

Schritt f (D-VIII → D-IX)

60

[0050] Verbindungen des Typs D-VIII werden durch C₁-Verlängerung in Verbindungen des Typs D-IX überführt. Diese C₁-Verlängerung erfolgt nach mehrstufigen Verfahren. Beispielsweise kann die Esterfunktion in D-VIII zu einem primären Alkohol reduziert werden. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol. Der primäre Alkohol kann dann in eine Fluchtgruppe, wie z. B. ein Halogenid oder eine OSO₂-Alkyl-, O-SO₂-Aryl- oder OSO₂-Aralkylgruppe überführt werden. Die Einführung des späteren C-14 kann dann z. B. mittels Substitution durch Cyanid unter Verwendung von NaCN oder KCN erfolgen. Das gebildete Nitril wird anschließend durch Reduktion mit z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und saure Spaltung des primär gebildeten Imins in einen Aldehyd überführt, der dann z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid in den primären Alkohol des Typs D-IX überführt wird.

65

DE 100 20 899 A 1

Schritt g (D-IX + B-II → D-X)

[0051] Die Darstellung von Verbindungen des Typs D-X erfolgt dann durch Verknüpfung von D-IX mit bereits beschriebenen Verbindungen des Typs B-II. Diese lässt sich z. B. unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodistern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester durchführen. Alternativ hierzu kann auch eine der beiden Hydroxyfunktionen (in Baustein D-IX oder B-II) in ein Halogenid oder eine OSO_2Alkyl , OSO_2Aryl oder $\text{OSO}_2\text{Aralkyl}$ -Gruppe überführt werden. Vorzugsweise wird die Fluchtgruppe an der primären Alkoholfunktion in Baustein D-IX gebildet. Zur Verknüpfung beider Bausteine wird dann die freie Hydroxylgruppe in dem jeweils anderen Baustein, vorzugsweise B-II, mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig'sche Base, Alkylihexamethyldisilazanen deprotoniert und durch nucleophile Substitution in Verbindungen des Typs D-X überführt.

Schritt h (D-X → D-XI)

15 [0052] Für den Fall, daß $R^{27} = OPG^{27}$ ist wird die Schutzgruppe PG^7 nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrigalkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

20 [0053] Für den Fall, daß A in den Verbindungen der Formel I eine NR¹⁷-Gruppe ist, wird vor der Abspaltung der Schutzgruppe PG^7 zuerst die Schutzgruppe PG^{27} selektiv nach den, dem Fachmann bekannten Methoden gespalten (s. hierzu auch weiter oben). Den so erhaltenen sekundären Alkohol überführt man mit einem Sulfonylchlorid oder einem Sulfonsäureanhydrid in ein Sulfonat und gegebenfalls anschließend in einer Finkelstein-Reaktion mit einem Alkalibromid oder -chlorid, oder durch Reaktion des sekundären Alkohols mit CBr_4 in Gegenwart von Triphenylphosphin bzw.

25 Bis(diphenylphosphinoethan) in ein sekundäres Halogenid. Die so erhaltenen Halogenide oder Sulfonate können dann durch eine nucleophile Substitution mit z. B. Natriumazid in einem neutralen polaren Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in ein entsprechendes Azid ($L' = N_3$) überführt werden. Danach würde sich die oben beschriebene Spaltung der Schutzgruppe PG^7 anschließen.

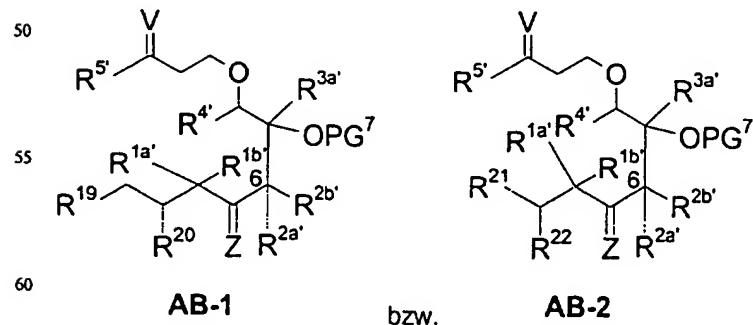
Schritt i (D-XI → D)

[0054] Die Oxidation des primären Alkohols in D-XI zum entsprechenden Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0055] Für den Fall das $\text{R}^{3a} \neq \text{H}$ ist, kann jetzt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{M}-\text{R}^{3a}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{3a} die oben genannte Bedeutung aufweist, der entsprechende sekundäre Alkohol hergestellt werden. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

[0056] Der so erhaltene sekundäre Alkohol wird durch Oxidation in das Keton der allgemeinen Formel D mit $\text{R}'^3 \neq \text{H}$ nach den unter i) zu anfangs genannten Verfahren überführt. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

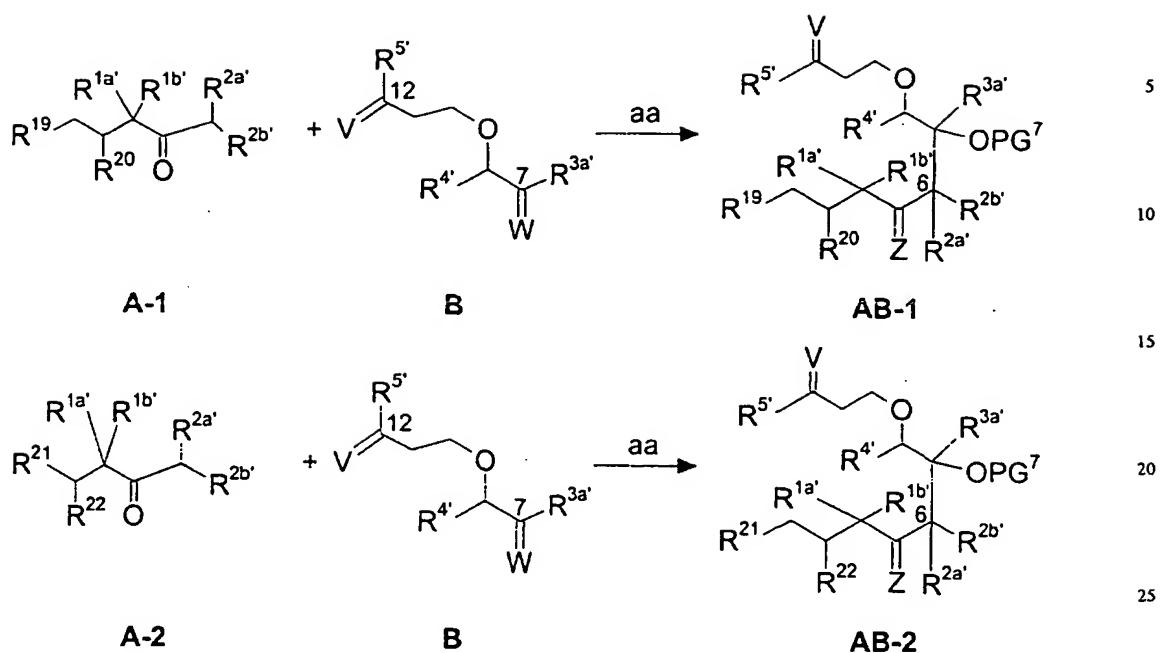
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG⁷ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

DE 100 20 899 A 1

Schema 3

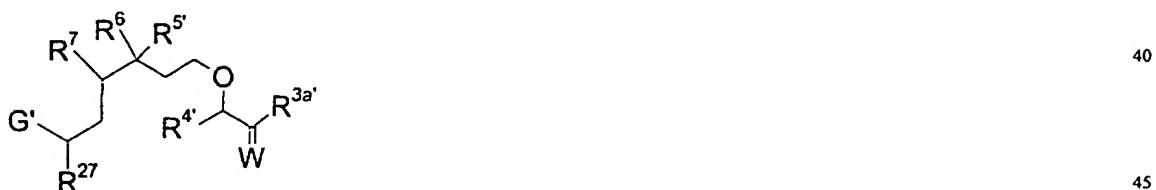


Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$)

[0057] Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkiliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

25

Teilfragmente der allgemeinen Formel BC

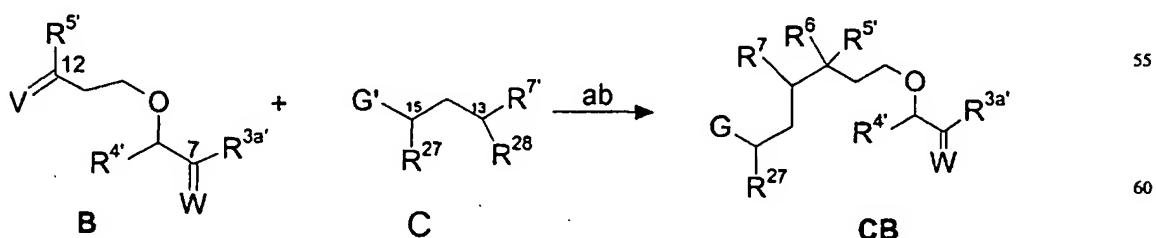


BC.

worin R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{27} , G und W die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

50

Schema 4



Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$)

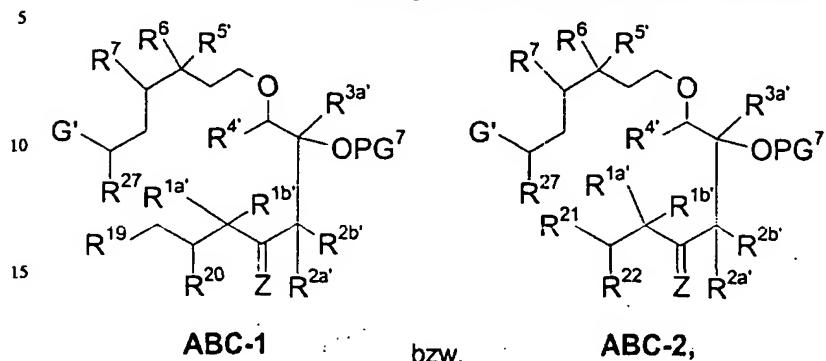
[0058] Die Verbindung C, in der R²⁸ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tertbutanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die

65

DE 100 20 899 A 1

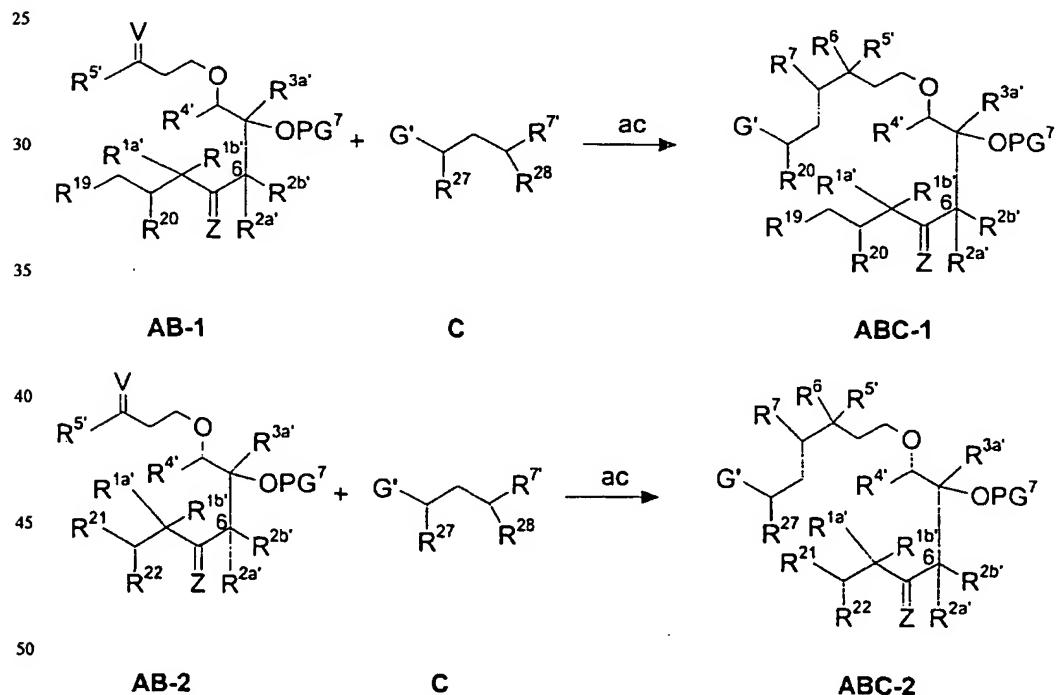
Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR²⁵, einer C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR²⁶ hat, umsetzt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)



20 worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a'}, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², G' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG⁷ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 5



Schritt ac (AB + C → ABC)

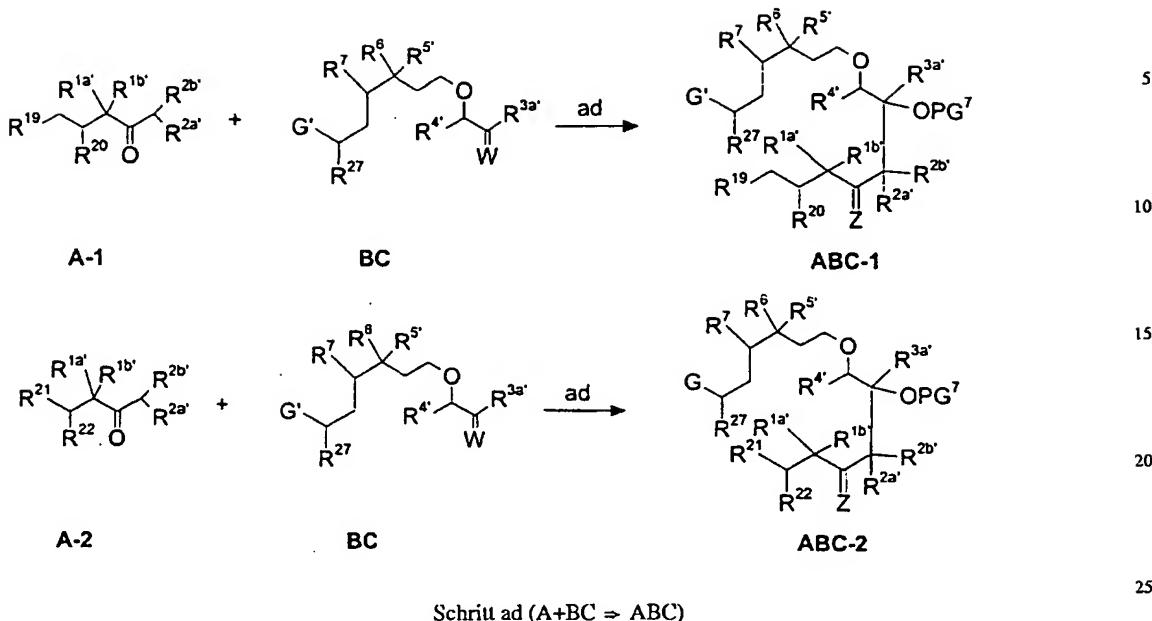
55 [0059] Die Verbindung C, in der R²⁸ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.-butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

60

65

DE 100 20 899 A 1

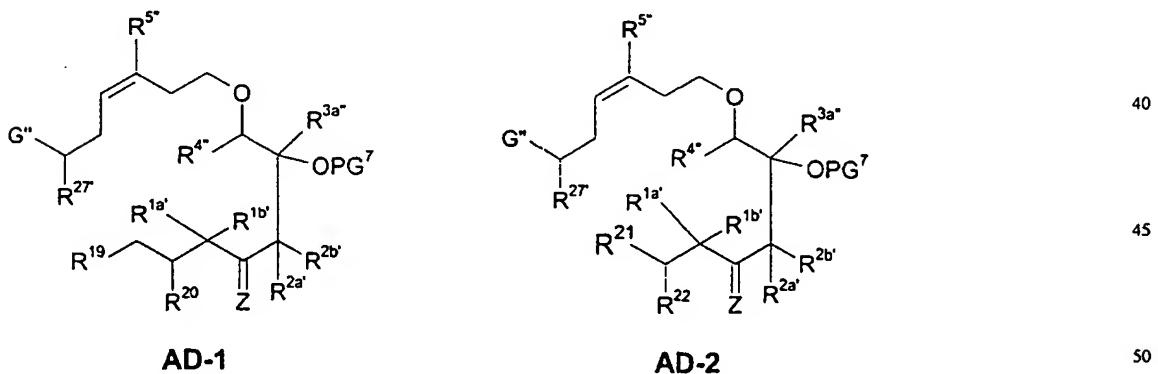
Schema 6



[0060] Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Darstellung der Teilfragmente AD

Teilfragmente der allgemeinen Formel AD



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3a'}$, R^4' , $R^{5''}$, R^{19} , R^{20} , R^{27} , G'' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und D nach dem in Schema 7 gezeigten Verfahren erhalten.

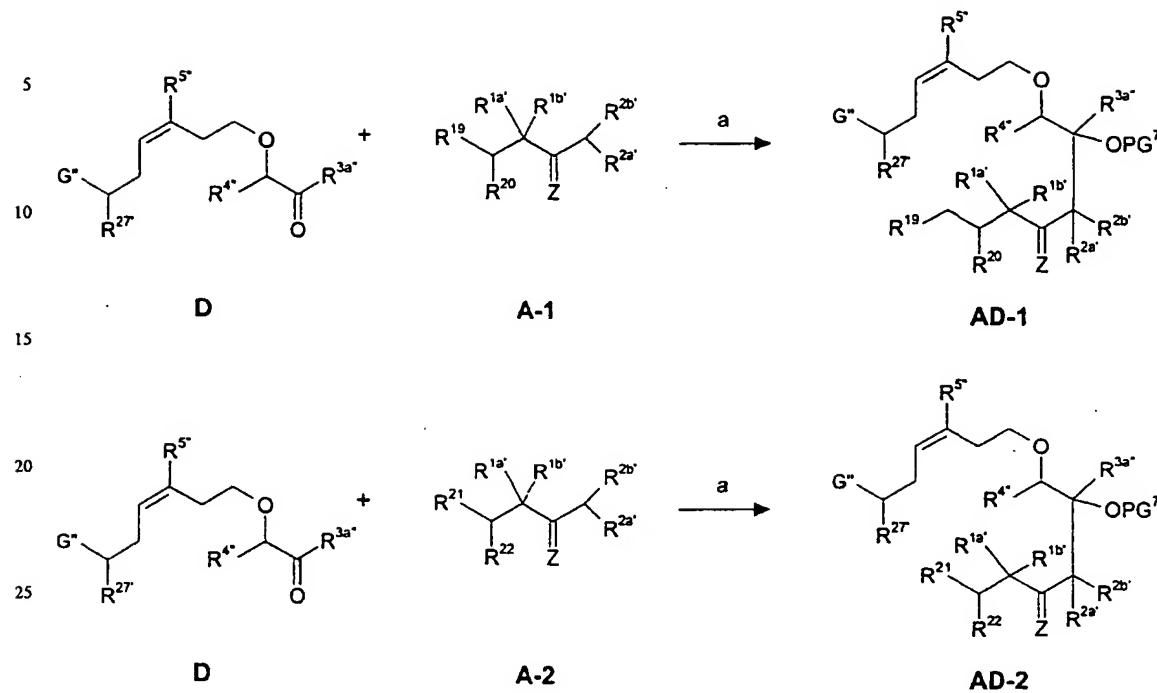
55

60

65

DE 100 20 899 A 1

Schema 7



Schritt a (A+ D \Rightarrow AD)

[0061] Die Verbindung D wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

[0062] Die Überführung von den Fragmenten ABC bzw. AD in Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach den im folgenden beschriebenen Verfahren. Der einzige Unterschied zwischen den Fragmenten ABC und AD besteht darin, daß in den Fragmenten ABC der Rest R^{5'} alle Bedeutungen von R^{5'} außer Halogen und Cyano haben kann, während in den Fragmenten AD R^{5'} Halogen oder Cyano bedeutet.

Schritt ae (ABC-1 oder AD-1 \Rightarrow I)

[0063] Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R¹⁹ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁷ eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide bzw. Marolactame zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-(C=O)-Gruppe oder NR²⁹-C(C=O)-Gruppe besitzt, um. Beispieldswicse bevorzugt für die Lactonbildung wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoësäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid. Beispieldswicse bevorzugt für die Lactambildung wird die Umsetzung der Aminosäure (R¹⁹ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁷ eine NHR²⁹-Gruppe) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base.

Schritt af (ABC-1 oder AD-1 \Rightarrow I)

[0064] Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R¹⁹ eine Gruppe CH₂OH und R²⁷ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiester zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, umsetzen.

[0065] Die Verbindungen ABC oder AD, in denen R¹⁹ eine Gruppe CH₂-Hal oder CH₂OSO₂Alkyl oder CH₂OSO₂Aryl oder CH₂OSO₂Aralkyl und R²⁷ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispieldswicse Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, zyklieren.

Schritt ag (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0066] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe darstellen, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Sulfonamid I, in dem A-Y die Bedeutung einer NR²⁹SO₂-Gruppe hat, zyklieren.

DE 100 20 899 A 1

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0067] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine O-C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkalihexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer O-C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

5

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0068] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine CH₂C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkalihexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer CH₂C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

10

Einführung der Stickstofffunktion für R²⁷

15

[0069] Die Aminogruppe NHR²⁹ kann auf der Stufe des C-Fragmentes, des BC-Fragmentes oder des ABC-Fragmentes nach den, dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt werden. Bevorzugt ist die Herstellung aus dem Azid (R²⁷ = N₃), das nach den, dem Fachmann bekannten Methoden vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphins wie beispielsweise Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser in das gegebenenfalls für den weiteren Reaktionsverlauf zu schützende Amin (R²⁷ = NHR²⁹) überführt wird. Die Einführung des Azides kann unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von Metallaziden vorzugsweise Natrium- oder Zinkazid oder durch Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe wie beispielsweise eines Chlor-, Brom- oder Iodatoms, einer Alkylsulfonyloxy-, einer perfluorierten Alkylsulfonyloxy-, einer Arylsulfonyloxy- oder einer Aralkylsulfonyloxy-Gruppe durch Azide erfolgen.

20

[0070] Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 20 899 A 1

	Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
5	$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 3)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
10	$B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 4) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff}$ und $R^{28} = \text{Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
15	$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylamino-pyridin)	$R^{19} = CO_2R^{19b}$ oder $COHal$ und $R^{27} = \text{Hydroxyl}$
20		d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	$R^{19} = CH_2OH$ und $R^{27} = \text{Hydroxyl}$ oder $OSO_2\text{-Alkyl}$ oder $OSO_2\text{-Aryl}$ oder $OSO_2\text{-Aralkyl}$
25		f: Amidbildung (z.B. mit $(PhO)_2P(O)N_3$) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel.	$R^{19} = CO_2R^{19b}$ oder $COHal$ und $R^{27} = NHR^{29}$
30		g: Ketonbildung durch Aldolreaktion mit einer starken Base.	$R^{27} = CH_2C(=O)CH_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$
35		h: Sulfonamidbildung in Gegenwart einer starken Base.	$R^{27} = NR^{29}SO_2CH_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$
40		i: Amidbildung in Gegenwart einer starken Base.	$R^{27} = NR^{29}C(=O)CH_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$
45			
50			

[0071] Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

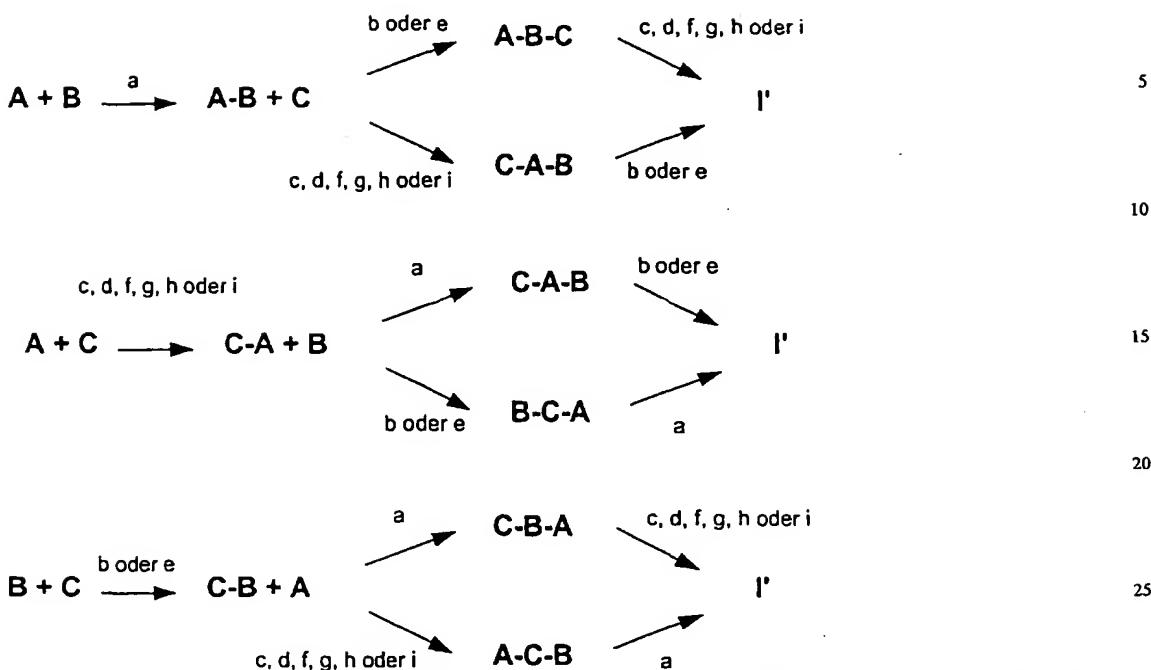
55

60

65

DE 100 20 899 A 1

Schema 10



[0072] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein. 30

[0073] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

[0074] Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen. 35

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

[0075] Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nakken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden. 40

[0076] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit 45

- Platinkomplexe wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folate- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinases A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PG I_2 , PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise

DE 100 20 899 A 1

Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,

– natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorgewachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

5 [0077] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
[0078] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapselt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein.
10 [0079] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.
15 [0080] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrij, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.
20 [0081] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfundungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfundungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.
[0082] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

25 4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-penta-methylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

30 (R)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))-propan-2-ol

[0083] Eine Lösung von 5 g (65,70 mmol) R-1,2-Propandiol, 6,15 ml (68 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz in 100 ml Dichlormethan wird 20 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von Triethylamin neutralisiert und dann die Reaktionslösung im Vakuum eingegengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 7,08 g (44,18 mmol; 67%) 1a erhalten.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,13$ (3H), 1,48–1,59 (4H), 1,70–1,90 (2H), 3,40–4,00 (5H) 4,55 (1H) ppm.

Beispiel 1 b

40 (5R)-5-Methyl-4-oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexansäureethylester

[0084] Eine Lösung aus 7,08 g (44,18 mmol) der unter 1a beschriebenen Verbindung, 95 ml (877 mmol) Acrylsäureethylester, 3,5 ml wäßrige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (10%1g), 180 ml 50%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung in 300 ml Toluol wird 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach wird die Lösung auf Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 7,704 g (29,60 mmol; 67%) 1b.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,12$ –1,20 (3H), 1,27 (3H), 1,48–1,90 (6H), 2,58 (2H), 3,30–4,00 (7H), 4,15 (2H), 4,60+4,70 (1H)

50 ppm.

Beispiel 1c

(5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-ol

55 [0085] Eine Lösung von 7,704 g (29,60 mmol) 1b in 70 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu einer Suspension von 1,7 g (44,80 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 10 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird über Celite filtriert und im Vakuum eingegengt. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,204 g (28,41 mmol; 96%) 1c.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,10$ –1,22 (3H), 1,45–1,90 (8H), 2,95 (1H), 3,30–4,05 (8H), 4,58–4,70 (1H) ppm.

Beispiel 1d

65 (5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-al

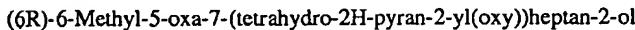
[0086] Zu einer Lösung von 3,67 ml (42,62 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -70°C eine Lösung von 5,99 ml (85,25 mmol) Dimethylsulfoxid, in 10 ml Dichlormethan addiert. Man röhrt 3 Minuten

DE 100 20 899 A 1

bei -70°C nach und addiert dann eine Lösung von 6,204 g (28,41 mmol) 1c in 100 ml Dichlormethan. Man läßt weitere 30 Minuten bei -70°C nachröhren. Anschließend versetzt man mit 31,5 ml (227,36 mmol) Triethylamin, läßt 30 Minuten bei -50°C reagieren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (6,15 g, 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

5

Beispiel 1e



10

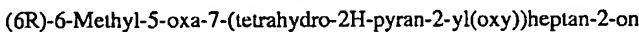
[0087] 19 ml (57 mmol) einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran werden mit 80 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Anschließend kühlst man auf 0°C und addiert eine Lösung von 6,15 g (28,41 mmol) der unter 1d beschriebenen Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran. Man röhrt 30 Minuten bei 0°C nach und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,008 g (25,86 mmol; 91%) 1e.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,12\text{--}1,22$ (6H), 1,50–1,90 (8H), 3,32–4,07 (8H), 4,58–4,69 (1H) ppm.

20

Beispiel 1f



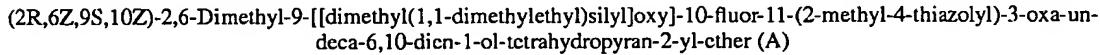
[0088] Eine Lösung von 6,008 g (25,86 mmol) der unter 1e beschriebenen Verbindung, 5,38 g (46,02 mmol) N-Methylmorpholino-N-oxid, 407 mg (1,16 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat in 200 ml Dichlormethan wird mit Molekularsieb (4A, ca. 600 Kugeln) versetzt. Man läßt 20 Stunden bei 25°C nachröhren. Anschließend wird im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 5,892 g (25,60 mmol; 99%) 1f.

25

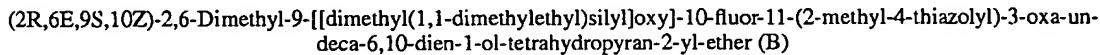
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,11\text{--}1,18$ (3H), 1,45–1,88 (6H), 2,18 (3H), 2,67 (2H), 3,30–3,98 (7H), 4,59 + 4,70 (1H) ppm.

30

Beispiel 1g



35



[0089] Zu einer Suspension von 4,498 g (7,81 mmol) (3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid in 35 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von Butyllithium in Hexan getropft (3,73 ml; 9,33 mmol; 2,5 M). Man läßt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 1,5 g (6,51 mmol) der unter 1f beschriebenen Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran. Anschließend wird 3 Stunden bei 0°C nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 1,043 g (1,98 mmol; 30%) der Titelverbindung A und 870 mg (1,65 mmol; 25%) der Titelverbindung B.

40

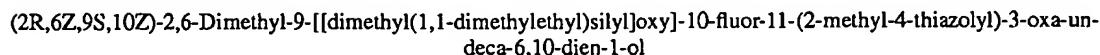
Verbindung A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,07$ (6H), 0,90 (9H), 1,12–1,20 (3H), 1,45–1,67 (5H), 1,71 (3H), 1,81 (1H), 2,24–2,51 (4H), 2,70 (3H), 3,30–3,77 (5H), 3,81–4,00 (1H), 4,17–4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,23 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

45

Verbindung B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,09$ (6H), 0,90 (9H), 1,11–1,20 (3H), 1,48–1,61 (4H), 1,62 (3H), 1,68–1,90 (2H), 1,22–1,32 (2H), 1,39–1,47 (2H), 2,70 (3H), 3,28–3,65 (5H), 3,80–3,99 (1H), 1,16–4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,21 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

50

Beispiel 1h



60

[0090] Eine Lösung von 1,043 g (1,98 mmol) der unter 1g beschriebenen Verbindung A und 990 mg (3,94 mmol) p-Toluolsulfosäure-Pyridiniumsalz in 50 ml Ethanol wird 2 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend verdünnt man mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 702 mg (1,58 mmol; 80%) 1h.

65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,09$ (6H), 0,91 (9H), 1,10 (3H), 1,72 (3H), 2,28–2,37 (2H), 2,40–2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,35–3,65 (5H), 4,17–4,28 (1H), 5,28 (1H), 6,00–6,13 (1H), 7,34 (1H) ppm.

DE 100 20 899 A 1

Beispiel 1i

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-al

5

[0091] In Analogie zu Beispiel 1d werden aus 702 mg (1,58 mmol) 1 h 698 mg (1,58 mmol; 100%) rohes 1i erhalten, welches ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (6H), 0,88 (9H), 1,25 83H), 1,70 (3H), 2,23–2,48 (4H), 2,69 (3H), 3,44–3,59 (2H), 3,72 (1H), 4,14–4,26 (1H), 5,25 (1H), 5,98–6,11 (1H), 7,31 (1H), 9,61 (1H) ppm.

10

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (A)

15

(3S,6S,7R,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (B)

20

[0092] Aus 473 mg (3,37 mmol) Diisopropylamin und 1,37 ml (3,41 mmol) einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan wird in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Man addiert dann bei -70°C eine Lösung von 1,273 g (3,16 mmol) (3S)-1,3-Bis[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-4,4-dimethylheptan-5-on in 15 ml Tetrahydrofuran und lässt eine Stunde bei -40 bis -30°C nachröhren. Anschließend kühlte man erneut auf -70°C und tropft man eine Lösung von 698 mg (1,58 mmol) 1i in 15 ml Tetrahydrofuran langsam hinzu. Man lässt eine Stunde bei -70°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung.

25

Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 494 mg (0,59 mmol; 37%) der Titelverbindung A und 464 mg (0,55 mmol; 35%) der Titelverbindung B.

30

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (18H), 0,84–0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,08–1,18 (6H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,20–2,47 (4H), 2,69 (3H), 3,18–3,36 (3H), 3,50–3,70 (4H), 3,90 (1H), 4,15–4,28 (1H), 5,24 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,15 (18H), 0,85–0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,08 (3H), 1,15 (3H), 1,20 (3H), 1,75 (3H), 2,30 (2H), 2,37–2,52 (2H), 2,70 (3H), 3,20–3,74 (7H), 4,09 (1H), 4,17–4,26 (1H), 5,25 (1H), 6,00–6,14 (1H), 7,34 (1H) ppm.

35

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]heptadeca-12,16-dien

40

[0093] Zu einer Lösung von 494 mg (0,59 mmol) der unter 1k beschriebenen Verbindung A in 30 ml Dichlormethan werden bei -10°C 135p1 (1,17 mmol) 2,6-Lutidin und 161 µl (0,70 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester addiert. Man lässt 2 Stunden bei 0°C nachröhren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 527 g (0,55 mmol; 93%) 1l.

45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (24H), 0,82–0,97 (36H), 1,03 (3H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,69 (3H), 2,22–2,46 (4H), 2,70 (3H), 3,18–3,40 (4H), 3,52–3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,99 (1H), 4,13–4,27 (1H), 5,22 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

50

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy] heptadeca-12,16-dien-1-ol

55

[0094] Eine Lösung von 527 mg (0,55 mmol) 1l und 128 mg (0,55 mmol) Campher-10-sulfonsäure in 20 ml eines 1 : 1 Gemisches aus Dichlormethan und Methanol wird 2 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend addiert man einen Überschuss Triethylamin und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 404 mg (0,48 mmol; 87%) 1m.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,14 (18H), 0,85–0,95 (27H), 1,06 (3H), 1,08–1,15 (6H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 2,11–2,35 (3H), 2,42 (2H), 2,69 (3H), 3,15–3,40 (4H), 3,59–3,69 (2H), 3,99–4,06 (2H), 4,14–4,25 (1H), 5,21 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

65

DE 100 20 899 A 1

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al

5

[0095] Analog zu Beispiel 1d werden aus 404 mg (0,48 mmol) der unter Beispiel 1m beschriebenen Substanz 403 mg (0,48 mmol, 100%) 1n erhalten. Die Substanz wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,13 (18H), 0,83–0,92 (27H), 1,02 (3H), 1,09 (3H), 1,11 (3H), 1,39 (3H), 1,71 (3H), 2,10–2,31 (2H), 2,34–2,45 (3H), 2,58–2,63 (1H), 2,71 (3H), 3,14–3,40 (4H), 4,01 (1H), 4,14–4,26 (1H), 4,49 (1H), 5,22 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

10

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

15

[0096] Eine Lösung von 403 mg (0,48 mmol) der unter 1n beschriebenen Substanz in 15 ml tert.-Butanol wird mit 13,7 ml 2-Methyl-2-buten (27,4 mmol) versetzt. Man kühlt dann auf 2°C und addiert 3,7 ml Wasser, 198 mg (1,44 mmol) Natriumdihydrogenphoshat-Monohydrat, 336 mg Natriumchlorit (2,97 mmol) und lässt eine 1 Stunde bei 2°C nachröhren. Anschließend gießt man in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 345 mg (0,40 mmol, 84%) 1o.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04–0,15 (18H), 0,86–0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,14 (3H), 1,18 (3H), 1,28 (3H), 1,71 (3H), 2,05 (3H), 2,26–2,48 (4H), 2,63–2,71 (1H), 2,72 (3H), 3,10–3,42 (4H), 4,08 (1H), 4,13–4,26 (1H), 4,37 (1H), 5,23 (1H), 6,20–6,33 (1H), 7,33 (1H) ppm.

25

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure

30

[0097] Eine Lösung von 345 mg (0,40 mmol) 1o in 15 ml Tetrahydrofuran wird mit 6 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit 1 normaler Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (299 mg; 0,40 mmol; 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,13 (12H), 0,86–0,92 (18H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,16 (3H), 1,28 (3H), 1,73 (3H), 2,27–2,59 (6H), 2,71 (3H), 3,08–3,17 (1H), 3,30–3,49 (3H), 4,08 (1H), 4,21–4,30 (1H), 4,37 (1H), 5,28 (1H), 6,28–6,42 (1H), 7,33 (1H) ppm.

40

Beispiel 1q

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

[0098] Zu einer Lösung von 299 mg (0,40 mmol) der unter 1p beschriebenen Verbindung 4 ml Tetrahydrofuran werden 334 µl (2,40 mmol) Triethylamin und 315 µl (2,01 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert. Man lässt 15 Minuten bei 25°C nachröhren und verdünnt dann mit 35 ml Toluol. Diese Lösung wird über 3 Stunden zu einer Lösung von 510 mg (4,18 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin in 100 ml Toluol hinzugeropft. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde bei 25°C nachgeröhrt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Nach Säulen-chromatographie werden 169 mg (0,23 mmol, 58%) der Titelverbindung erhalten.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,14 (12H), 0,85–0,93 (18H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,19–1,24 (6H), 1,67 (3H), 2,00–2,10 (1H), 2,41–2,65 (3H), 2,7C (3H), 2,76–2,88 (1H), 3,14–3,23 (1H), 3,39–3,53 (3H), 4,02 (1H), 4,34 (1H), 5,23 (1H), 5,46–5,56 (1H), 6,09–6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

55

Beispiel 1

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

60

[0099] Zu einer Lösung von 169 mg (0,23 mmol) der unter 1d beschriebenen Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 530 µl HF-Pyridin-Komplex addiert. Man führt eine Stunde bei 25°C und addiert dann erneut 530 µl HF-Pyridin-Komplex. Anschließend lässt man 10 Stunden bei 25°C nachröhren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 80 mg (0,16 mmol; 69%) der Titelverbindung.

65

DE 100 20 899 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (3H), 1,19 (3H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,71 (3H), 2,06–2,17 (1H), 2,38–2,68 (4H), 2,70 (3H), 2,73–2,87 (1H), 3,00 (1H), 3,19–3,31 (2H), 3,48 (1H), 3,74–3,84 (2H), 4,12–4,22 (1H), 5,38–5,49 (1H), 6,10–6,13 (1H), 7,38 (1H) ppm.

5

Beispiel 2

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

10

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

[0100] Eine Lösung von 20 mg (0,04 mmol) der unter Beispiel 1 beschriebenen Verbindung in 2 ml Acetonitril wird mit 237 µl einer 1 M Lösung von Natriumethylendiamin-tetracetat versetzt. Man kühlt auf 0°C und addiert dann 440 µl (4,91 mmol) 1,1,1-Trifluoraceton sowie ein Gemisch aus 121 mg (0,20 mmol) Oxon und 28 mg (0,33 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Man lässt 2 Stunden bei 2°C nachröhren und gießt dann auf Natriumthiosulfatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 10 mg (0,019 mmol; 49%) der Titelverbindung A sowie 5 mg (0,01 mmol; 24%) der Titelverbindung B erhalten.

15 Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 1,63–1,74 (1H), 1,78–1,86 (1H), 1,99–2,08 (1H), 2,23–2,31 (1H), 2,50–2,56 (1H), 2,61–2,68 (1H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,43–3,59 (4H), 3,60–3,66 (1H), 3,72–3,78 (1H), 4,20 (1H), 4,56 (1H), 5,70–5,77 (1H), 6,21–6,32 (1H), 7,38 (1H) ppm.

20 Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,21 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 1,72–1,81 (1H), 1,83–1,91 (1H), 2,08–2,17 (1H), 2,23–2,31 (1H), 2,57–2,65 (2H), 2,71 (3H), 2,89 (1H), 3,00 (1H), 3,46–3,58 (1H), 3,65 (1H), 25 3,83–3,90 (1H), 4,18 (1H), 5,78–5,86 (1H), 6,18–6,28 (1H), 7,40 (1H) ppm.

Beispiel 3

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

Beispiel 3a

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol

35

[0101] Analog zu Beispiel 1h werden aus 870 mg (1,65 mmol) der unter Beispiel 1g beschriebenen Verbindung B 600 mg (1,35 mmol; 82%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08–0,12 (6H), 0,91 (9H), 1,09 (3H), 1,63 (3H), 2,27 (2H), 2,44 (2H), 2,70 (3H), 3,37–3,68 (5H), 40 4,17–4,29 (1H), 5,23 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3b

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-al

45

[0102] Analog zu Beispiel 1d werden aus 600 mg (1,35 mmol) der unter 3a beschriebenen Verbindung 596 mg (1,35 mmol, 100%roh) der Titelverbindung erhalten.

50

Beispiel 3c

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (A)

55

(3S,6S,7R,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (B)

60

[0103] Analog zu Beispiel 1k werden aus 596 mg (1,35 mmol) der unter 3b beschriebenen Verbindung 464 mg (0,55 mmol; 41%) der Titelverbindung A und 388 mg (0,46 mmol; 34%) der Titelverbindung B erhalten.

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,16 (18H), 0,86–0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,15 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (2H), 2,41 (2H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 3,18–3,37 (3H), 3,48–3,73 (4H), 3,90 (1H), 4,15–4,28 (1H), 5,21 (1H), 5,98–6,10 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (18H), 0,84–0,97 (27H), 1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 2,24 (2H), 2,43 (2H), 2,70 (3H), 3,18–3,28 (2H), 3,42–3,52 (2H), 3,57–3,73 (3H), 4,07 (1H), 4,16–4,28 (1H), 5,22 (1H), 65 5,99–6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

DE 100 20 899 A 1

Beispiel 3d

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetra-
kis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien .

[0104] Analog zu Beispiel 11 werden aus 464 mg (0,55 mmol) der unter 3c beschriebenen Verbindung A 485 mg (0,51 mmol, 92%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02–0,13 (24H), 0,82–0,96 (36H), 0,98–1,04 (6H), 1,10 (3H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,17 (2H), 2,40 (2H), 2,69 (3H), 3,20 (1H), 3,28–3,39 (3H), 3,52–3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,98 (1H), 4,01–4,26 (1H), 5,18 (1H), 5,98–6,11 (1H), 7,31 (1H) ppm.

Beispiel 3e

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[di-
methyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0105] Analog zu Beispiel 1m werden aus 485 mg (0,51 mmol) der unter 3d beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 86%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,17 (18H), 0,84–0,97 (2TH), 1,04 (3H), 1,07–1,14 (6H), 1,22 (3H), 1,61 (3H), 2,17 (2H), 2,41 (2H), 2,70 (3H), 3,20 (1H), 3,30–3,42 (3H), 3,59–3,70 (2H), 4,02 (2H), 4,13–4,29 (1H), 5,18 (1H), 5,98–6,10 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Beispiel 3f

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[di-
methyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al

[0106] Analog zu Beispiel 1d werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3c beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 100% roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,15 (18H), 0,82–0,95 (27H), 1,01 (3H), 1,05–1,12 (6H), 1,27 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,42 (2H), 2,56–2,67 (1H), 2,70 (3H), 3,17 (1H), 3,28–3,41 (3H), 4,00 (1H), 4,13–4,28 (1H), 4,40 (1H), 5,18 (1H), 5,98–6,11 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Beispiel 3g

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[di-
methyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

[0107] Analog zu Beispiel 1o werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3f beschriebenen Verbindung 302 mg (0,35 mmol, 80%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,16 (18H), 0,82–0,98 (27H), 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,25–2,53 (3H), 2,63–2,76 (1H), 2,72 (3H), 3,17 (1H), 3,28–3,44 (3H), 4,07 (1H), 4,16–4,28 (1H), 4,34 (1H), 5,21 (1H), 6,07–6,20 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Beispiel 3h

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thia-
zolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure

[0108] Analog zu Beispiel 1p werden aus 302 mg (0,35 mmol) der unter 3g beschriebenen Verbindung 260 mg (0,35 mmol, 100% roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,13 (12H), 0,83–0,98 (18H), 1,04 (3H), 1,08–1,17 (6H), 1,24 (3H), 1,63 (3H), 2,16 (1H), 2,22–2,35 (1H), 2,42–2,69 (3H), 2,69 (3H), 3,11 (1H), 3,30–3,47 (3H), 3,99–4,14 (1H), 3,27–3,47 (2H), 5,22 (1H), 6,18–6,32 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3i

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-penta-
methylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0109] Analog zu Beispiel 1q werden aus 260 mg (0,35 mmol) der unter 3h beschriebenen Verbindung 175 mg (0,24 mmol, 69%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,16 (12H), 0,85–0,94 (18H), 1,06 (3H), 1,09–1,16 (6H), 1,18 (3H), 1,63 (3H), 2,02–2,29 (2H), 2,38–2,46 (1H), 2,53–2,63 (2H), 2,67–2,82 (1H), 2,68 (3H), 3,08 (1H), 3,33–3,48 (2H), 3,55–3,62 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,29 (1H), 5,46–5,57 (1H), 6,12–6,24 (1H), 7,38 (1H) ppm.

DE 100 20 899 A 1

Beispiel 3

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-penta-methylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

⁵ [0110] Analog zu Beispiel 1 werden aus 175 mg (0,24 mmol) der unter 3i beschriebenen Verbindung 85 mg (0,17 mmol, 71%) der Titelverbindung erhalten.

¹⁰ ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,23 (2H), 2,48–2,61 (2H), 2,61–2,77 (2H), 2,70 (3H), 3,28–3,45 (3H), 3,52 (1H), 3,67–3,79 (2H), 4,21 (1H), 5,23 (1H), 5,53–5,63 (1H), 6,12–6,26 (1H), T,39 (1H) ppm.

Beispiel 4

¹⁵ (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentame-thyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentame-thyl-4,13,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

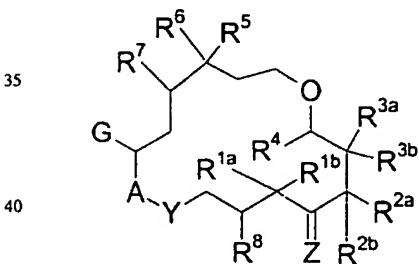
²⁰ [0111] Analog zu Beispiel 2 werden aus 50 mg (0,10 mmol) der unter Beispiel 3 beschriebenen Verbindung 19 mg (0,037 mmol, 37%) der Titelverbindung A und 14 mg (0,027 mmol, 27%) der Titelverbindung B erhalten.

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (3H), 1,17–1,25 (6H), 1,28 (3H), 1,36 (3H), 1,52–1,61 (1H), 2,08–2,22 (3H), 2,45 (1H), 2,69 (3H), 2,76–2,85 (1H), 2,98–3,08 (2H), 3,17–3,37 (2H), 3,46–3,60 (2H), 3,69 (1H), 4,31 (1H), 5,61–5,73 (1H), 6,16–6,28 (1H), 7,39 (1H) ppm.

²⁵ Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,22 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,55–1,79 (3H), 1,95–2,35 (3H), 2,47–2,63 (2H), 2,69 (3H), 2,94 (1H), 3,09 (1H), 3,16–3,27 (1H), 3,38–3,48 (1H), 3,54–3,69 (3H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,62–5,73 (1H), 6,19–6,32 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Patentansprüche

³⁰ 1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



⁴⁵ I,

worin
³⁵ R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, oder eine -(CH₂)_r-O-(CH₂)_p-Gruppe,
⁴⁰ R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-R⁹, -(CH₂)_r-C=C-(CH₂)_p-R⁹,
⁴⁵ r gleich 0 bis 4,
⁵⁰ p gleich 0 bis 3,
⁵⁵ R⁹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls p>0 ist, auch eine Gruppe OR¹⁰,
⁶⁰ R¹⁰ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG¹⁰,
⁶⁵ R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
⁷⁰ R^{3b} OH, OPC³,
⁷⁵ R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl
⁸⁰ R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Halogen, Cyano, (CH₂)_s-T, wobei s für 1, 2, 3 oder 4,
⁸⁵ T für OR¹¹ oder Hal,
⁹⁰ R¹¹ für Wasserstoff oder PG¹¹ stehen,
⁹⁵ R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
¹⁰⁰ G eine Gruppe

65

DE 100 20 899 A 1

DE 100 20 899 A 1

5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-	5
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-	
5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-	10
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-	
aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-	15
5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-	20
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-	
5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-	25
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-	
aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentame-	30
thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-Chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-	
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)cthcnyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tet-	35
ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetrame-	
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-	40
5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexacicc-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3(-.chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-	
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-tri-	45
methyl-5,5-(1,3-trimethylera)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-	
8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	50
lyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	55
lyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	60
lyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hcpta-deca-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	65
lyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	70
lyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-	75
lyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-	
lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-	80
lyl)ethenyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-	

DE 100 20 899 A 1

nyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
 (prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-tri-
 methyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-
 8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 10 1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-
 lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-
 15 2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
 (prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-
 20 2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-
 yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-
 25 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-
 30 aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-
 yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-
 35 aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-
 yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-
 40 aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazo-
 45 ly)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(
 50 prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(
 55 prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-
 yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-
 60 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-
 65 aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-
 yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-

DE 100 20 899 A 1

DE 100 20 899 A 1

lyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-
 2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 15 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-
 en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-
 20 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-
 aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-
 25 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 30 ramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 35 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-
 aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-
 40 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 45 ramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 50 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-
 en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-
 55 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-
 aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-
 60 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
 65 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-
 aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-
 70 yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-

DE 100 20 899 A 1

aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	15	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	20	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	30	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	35	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	40	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	50	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	55	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	65	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion		
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion		
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-		

DE 100 20 899 A 1

DE 100 20 899 A 1

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trime-thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetra-methyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trime-thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	30
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetra-methyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetra-methyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetra-methyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	55
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	65
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-	

DE 100 20 899 A 1

10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-
 101-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 15 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
 8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 25 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylene-
 1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
 thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
 35 thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylene-
 1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
 40 thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
 thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 45 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
 50 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetcamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
 tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-
 55 oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
 8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 60 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetra-
 methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetra-
 methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-
 65 aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-
 aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraame-

DE 100 20 899 A 1

thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.
 3. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens ein Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
 4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.